

Bericht von einem unbekanntem Universum

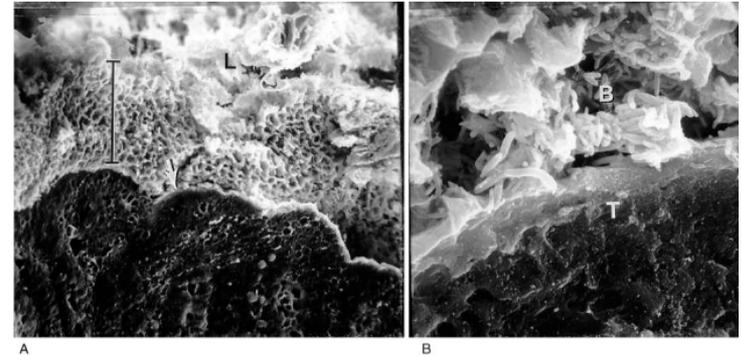
Das Mikrobiom

R. Stocker

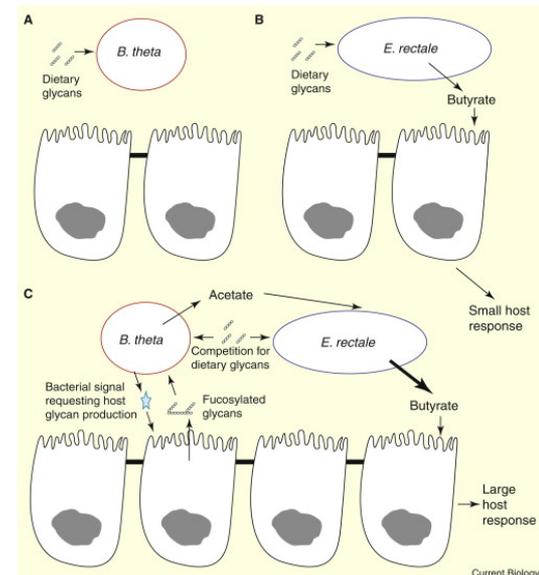
Zürich

Menschen sind bakterielle Wesen

- Menschen bestehen aus (50)-90% Bakterien
 - Zellzahl
 - 99+% der Gen-Diversität
- Kommunikation und “Kreuz-Ernährung”
- Integration mit körpereigenen Systemen



Davis CP 1976 AEM 31



Willing and Finlay 2009 Current Biology

Menschen sind bakterielle Wesen

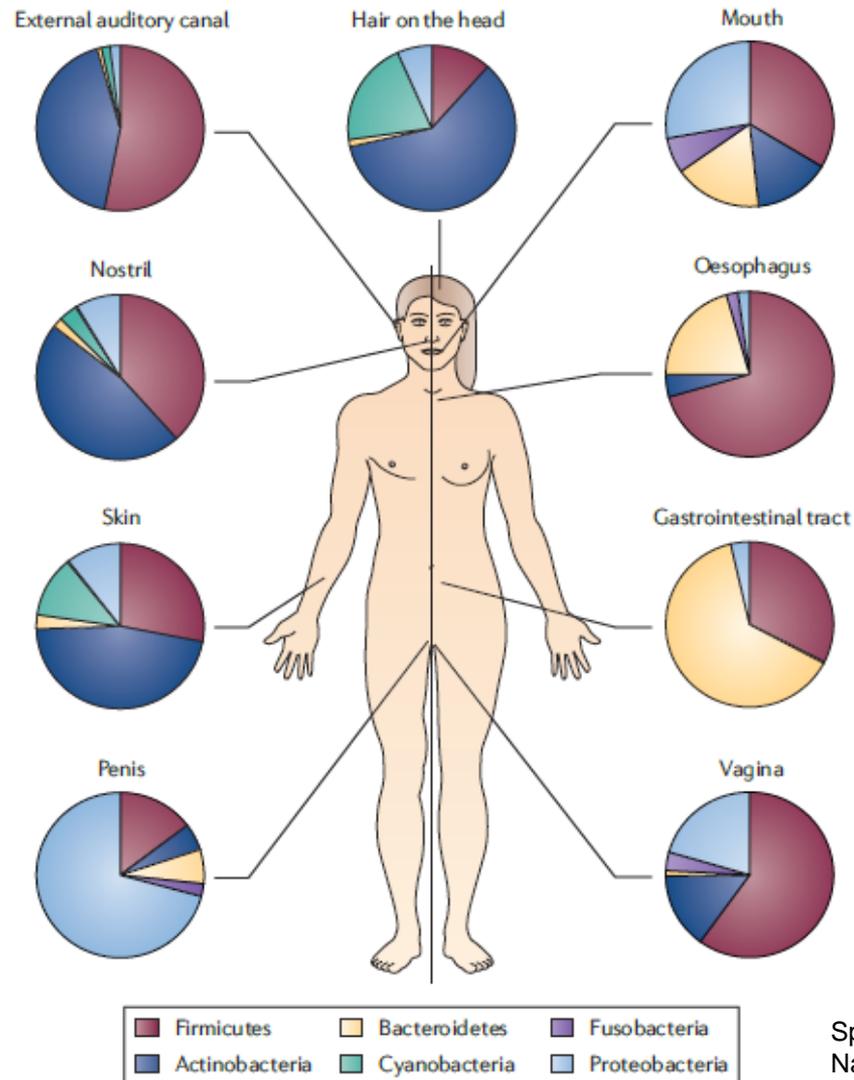
- In den vergangenen hunderttausenden von Jahren:
 - Co-evolutionäre Balance zwischen dem menschlichen Wirt und der kolonisierenden Flora
- In der Ära von Antibiotika und moderner Medizin
 - “Evolutionäre Fitness” = biochemische und molekulare Fähigkeit von Bakterien, ihre **Virulenz zu regulieren** um sich an die modernen medizinischen Errungenschaften **anzupassen** und trotzdem zu überleben

Ochman H, Moran NA: Science 2001; 292: 1096–1098

Das Mikrobiom: einige Definitionen

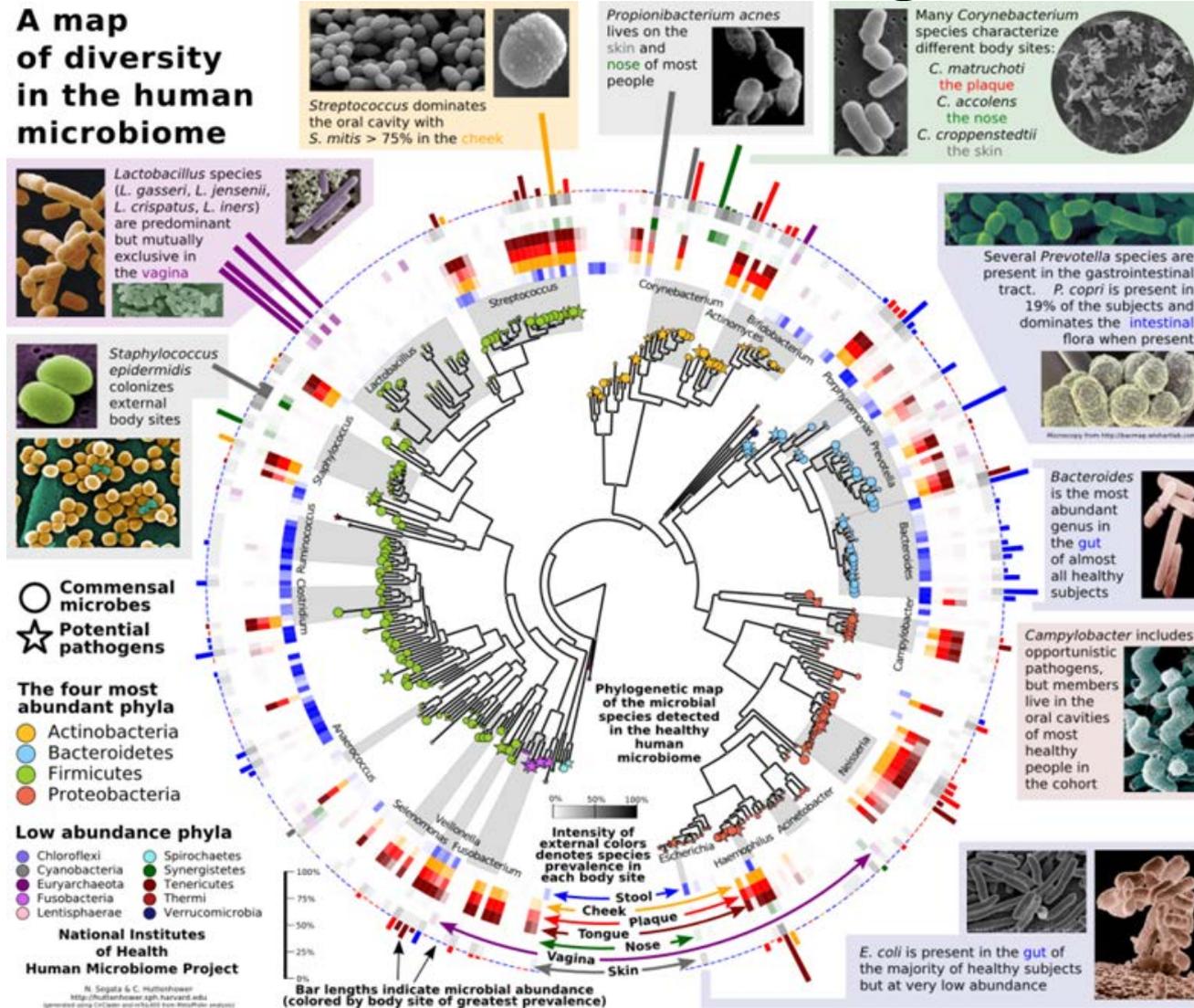
- **Mikroben:** kleine lebende Organismen wie Bakterien, Pilze, Protozoen (Einzeller) oder Viren
- **Mikrobiom:** Das Kollektiv aller Mikroben im/auf dem menschlichen (tierischen) Körper; Gemeinschaft von Mikroben
- **Biofilm:** Eine Gemeinschaft von Mikroben, die zusammen auf einer Oberfläche leben

Das Mikrobiom verschiedener Körperregionen



Zusammensetzung

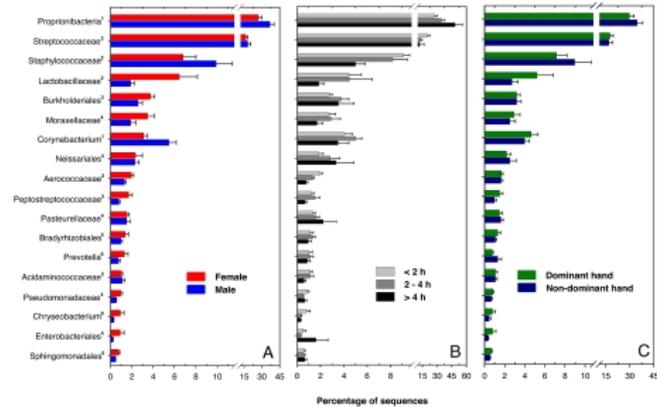
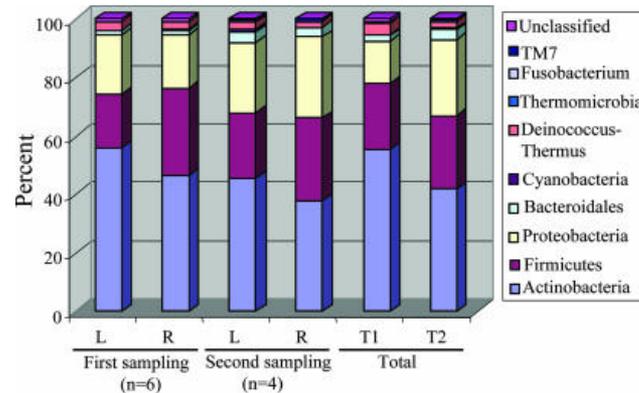
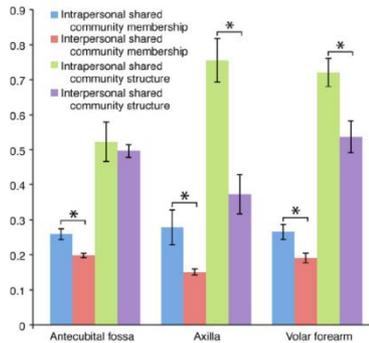
A map of diversity in the human microbiome



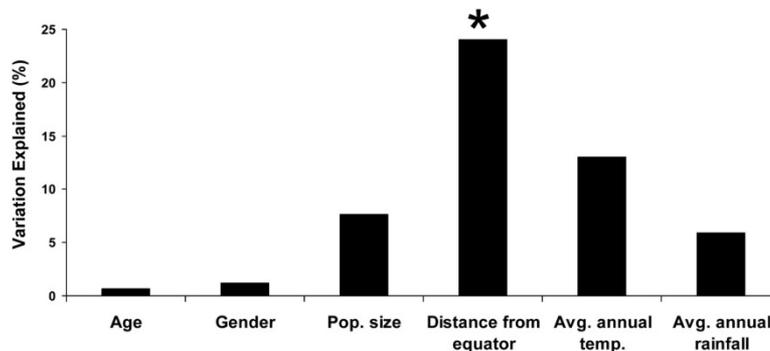
Diversität des menschlichen Mikrobioms

- Anhängig von Geschlecht, Körperregion (Mund, Speiseröhre, Magen, Dünndarm, Dickdarm Handfläche, Unterarm...) und zeitlich

Grice et al, Figure S4



• Kultur



Diversität des menschlichen Mikrobioms

- Genetik: gelegentliche klonale Expansion aber hohe Diversität unterhalb dem Spezies-Level
- Priorität / Gründer (“who get’s there first”) oder Familieneffekte
- Modulation durch Umwelt, Ernährung und Medikamente

Diversität des menschlichen Mikrobioms

Statt über das Mikrobiom “der
Menschen” zu sprechen, müsste man
über

*den nicht-dominanten Unterarm einer
weissen Frau mit faserreichen Diät im
Alter von 45-55 Jahren am Mittag*

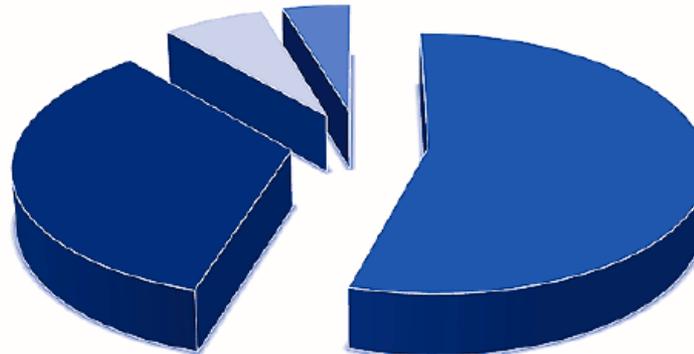
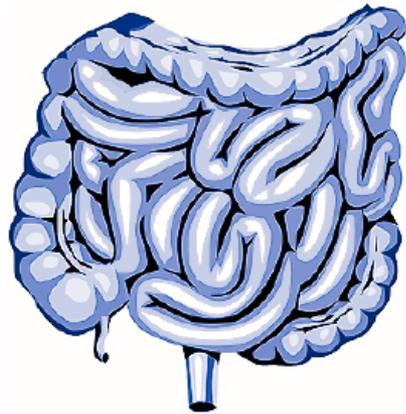
sprechen

Aktivitäten des menschlichen Mikrobioms

- Bakterien interagieren mit dem durch sie kolonisierten lokalen Gewebe => sind ein wichtiger Bestandteil der lokalen Gewebephysiologie
- Stimulieren / modulieren die Immunfunktion von Schleimhäuten
- Kommunizieren mit den Zellen des Gewebes
- Schliessen andere Bakterien aus der Region aus, die sie kolonisiert haben

Hooper LV. Do symbiotic bacteria subvert host immunity? Nature Reviews Microbiology 2009;7:367-374

Das Intestinale (Darm-) Mikrobiom



- Firmicutes
- Bacteroidetes
- Actinobacteria
- Other

Intestinal microbiome:

- Competition for nutrients with pathogens
- Competition for space with pathogens
- Production of bacteriocins
- Induction of antimicrobials and mucus production by intestinal cells
- Synthesis of nutrients, vitamins and metabolites
- 'Priming' of systemic immune effector cells

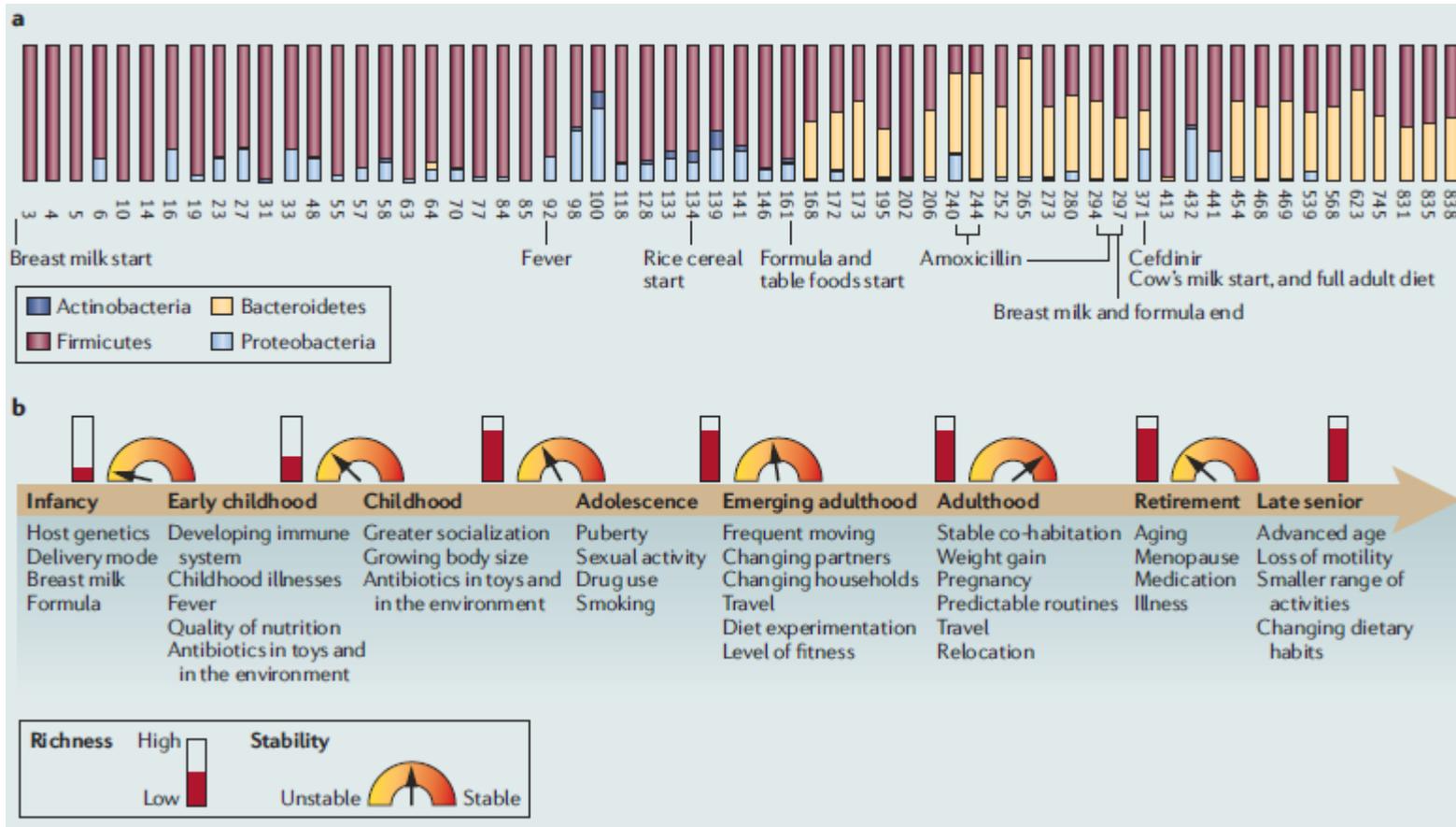
Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms

- Das menschliche intestinale Mikrobiom besteht aus 10^{13} - 10^{14} Bakterien aus 500–1000 verschiedenen Spezies
- Repräsentiert über 9 Millionen verschiedene Gene; der Mensch besitzt lediglich 20,000 Gene
- Die Zusammensetzung wird gestört durch Umwelt, Antibiotika, Kaiserschnittgeburt....

Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms

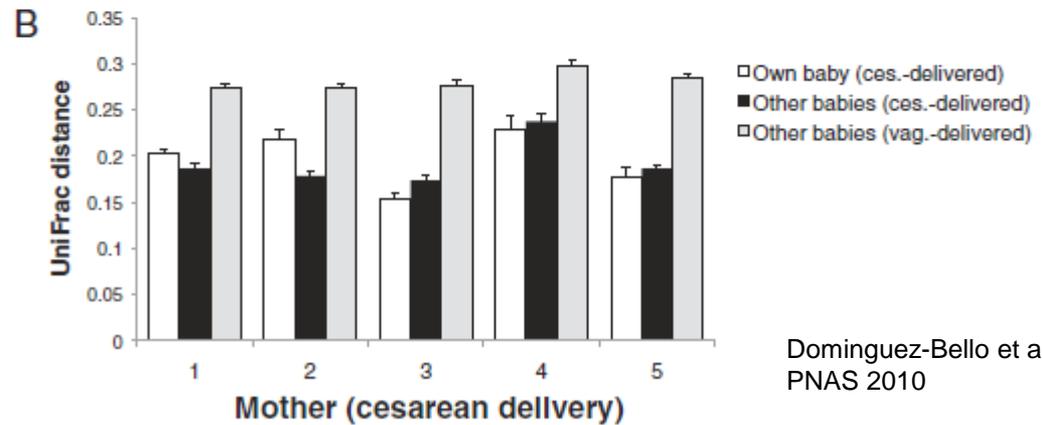
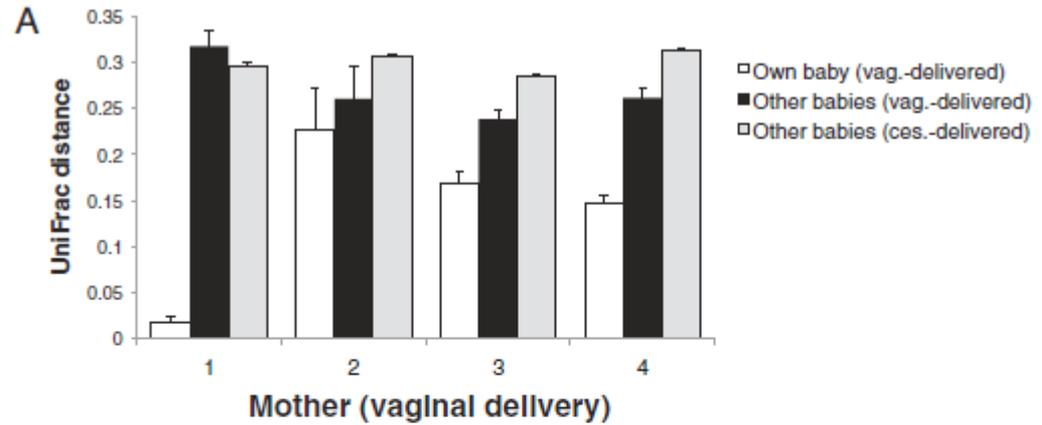
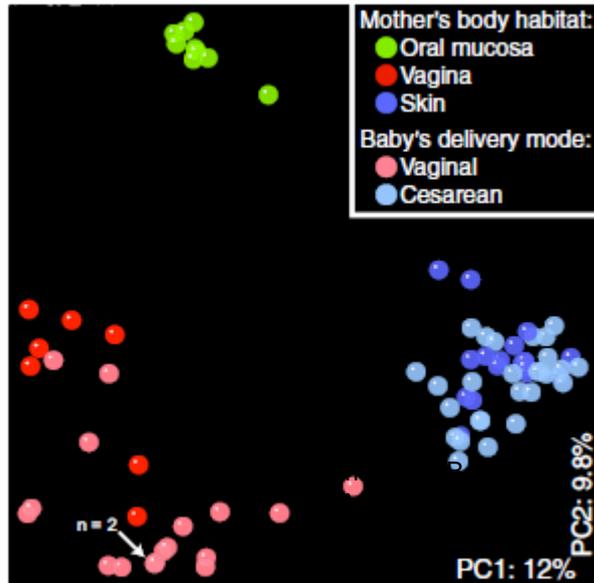
- Dominiert von 3 Stämmen
 - Firmicutes (Gram-positive)
 - Bacteroides (Gram-negative)
 - Actinobacteria (Gram-positive).
 - Andere
 - Viruse (5.8 %),
 - Archaea (0.8 %)
 - Eukaryoten (0.5 %)
- Es bestehen signifikante inter-individuelle Unterschiede

Kolonisation des Wirtes vom Neugeborenen zum älteren Menschen



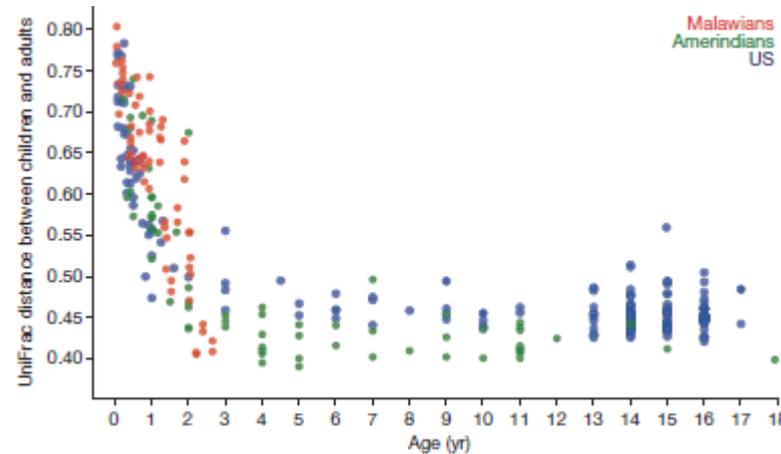


Die Art der Geburt (vaginal-Kaiserschnitt) beeinflusst die frühe Kolonisation des Magen-Darm-Traktes

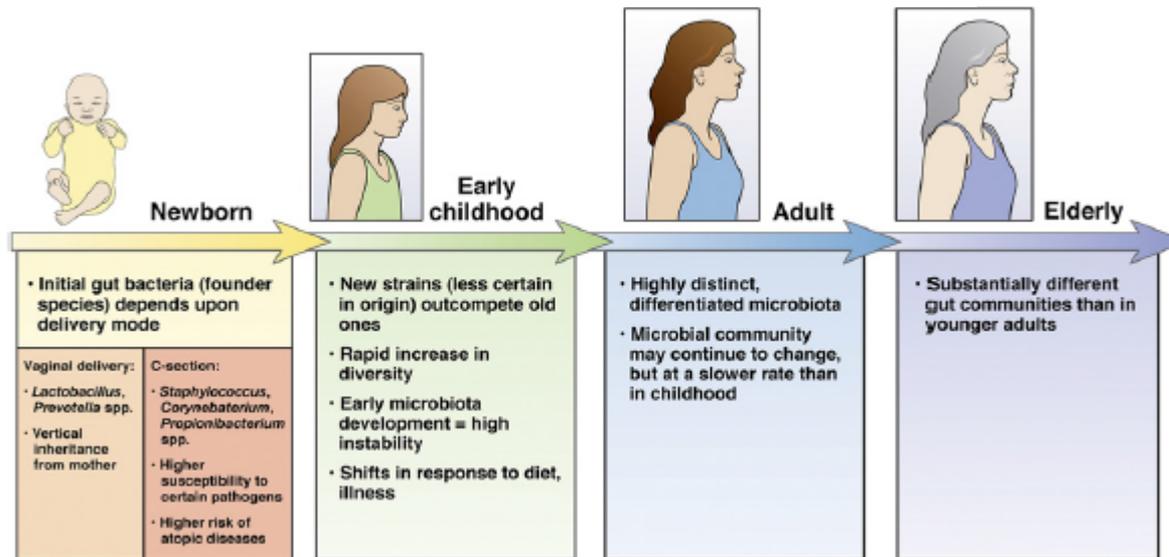


Dominguez-Bello et al.
PNAS 2010

Entwicklung des Erwachsenenmikrobioms

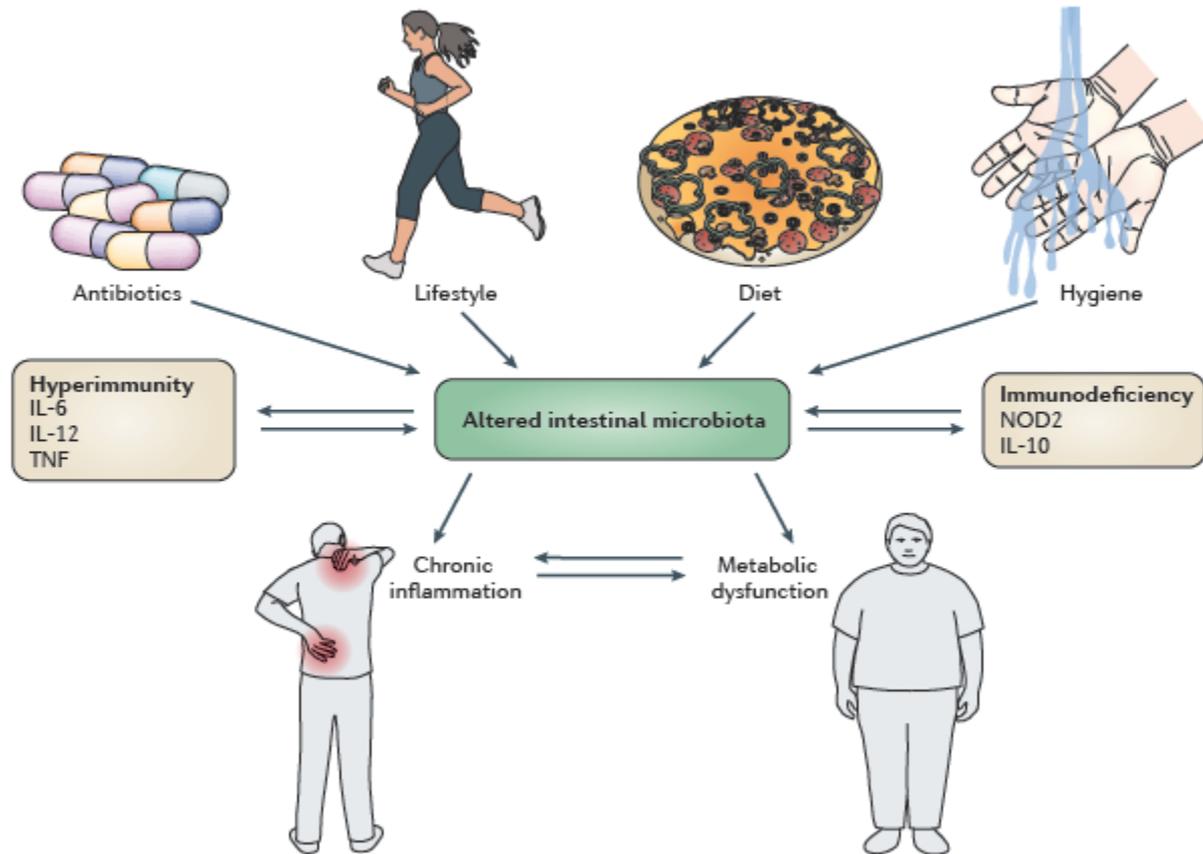


Yatsunenko et al.
Nature 2012



Dominguez-Bello et al.
Gastroenterology, 2011

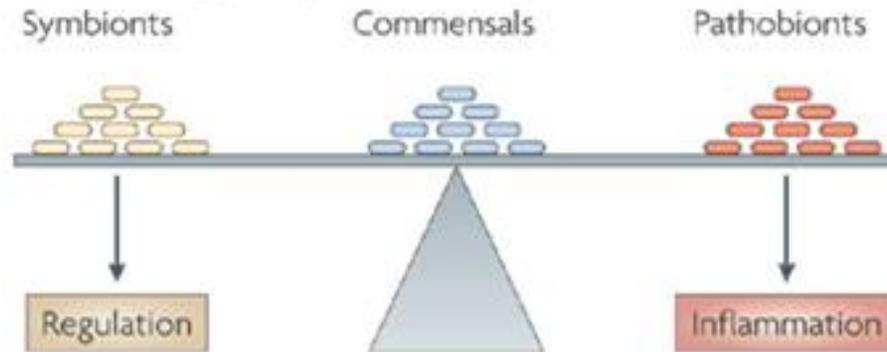
Einfluss von Umweltbedingungen



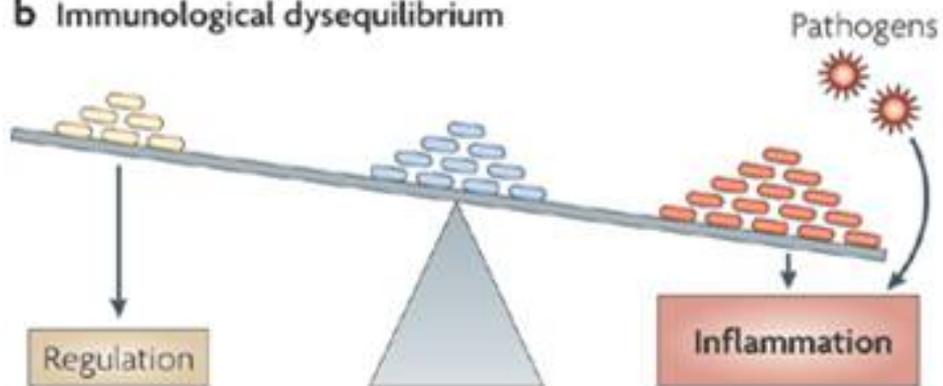
Sommer et al.
Nature Reviews 2013

Dysbiose

a Immunological equilibrium



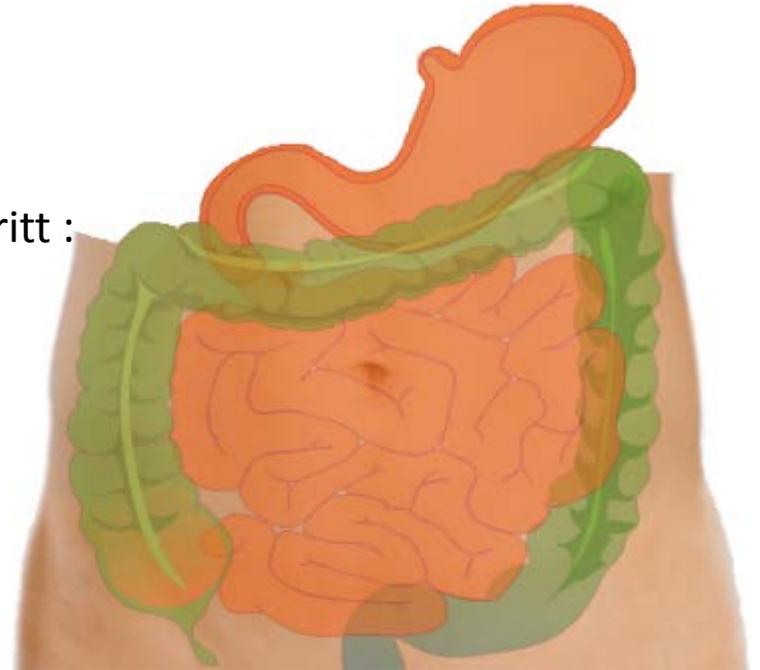
b Immunological dysequilibrium



Was passiert im Magen-Darm-Trakt?

Hauptbarrieren für Mikroben gegen deren Eintritt :

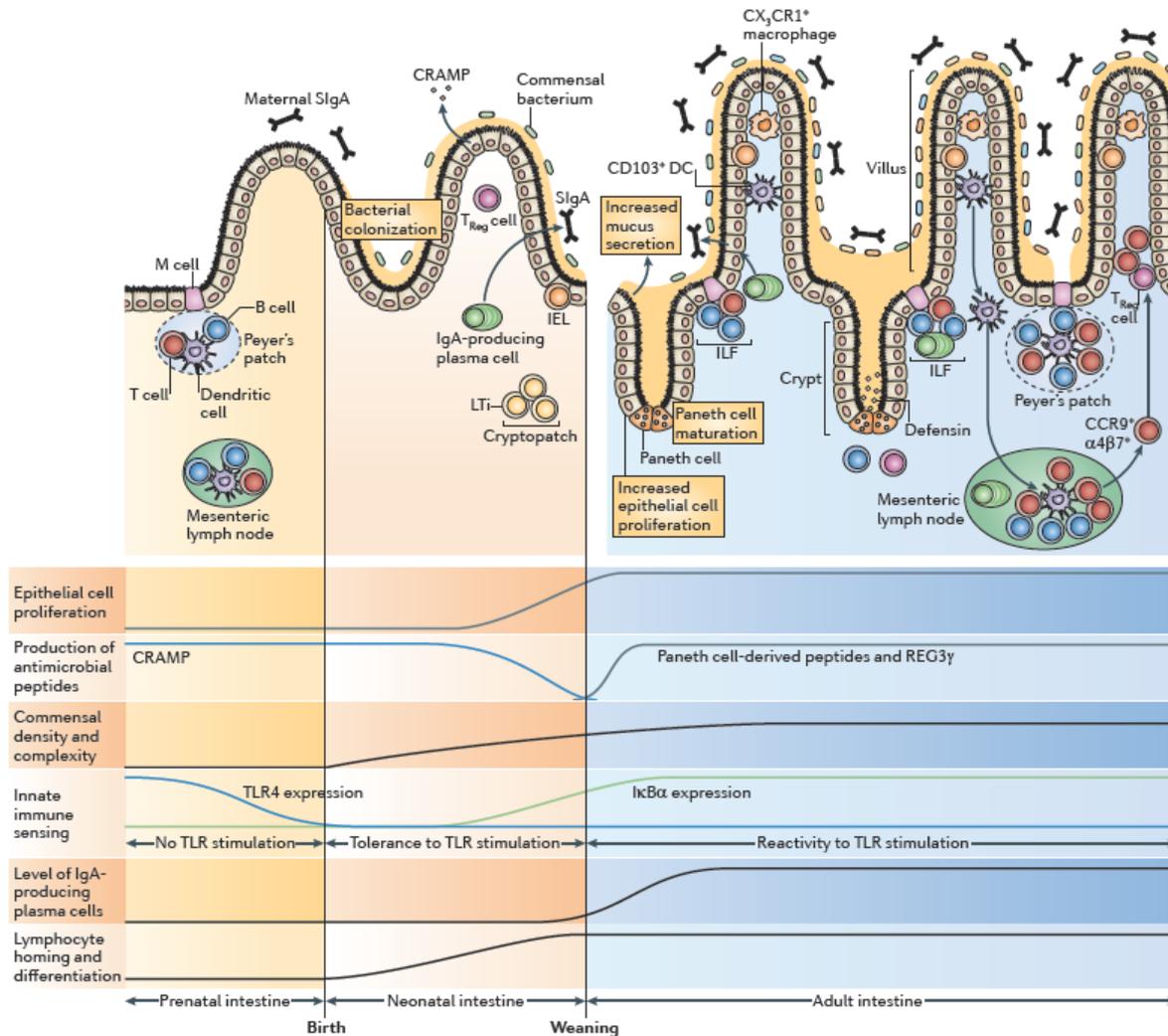
- tiefer pH
- Speichel und Gallensaft
- Immunsystem
- Finden eines Platzes zum Anhaften an Darmwand
- Überleben eines stark variierenden Nährstoffangebots



Mikroben die es schaffen, den Magen-Darm-Trakt zu kolonisieren (Flora des MD-Traktes):

- Verrichten reguläre Aufgaben wie Verdauung, Produktion/Aktivierung/Aufnahmepvorbereitung von Vitaminen u.v.a.
- Gentransfer zwischen den Myriaden von Spezies im MD-Trakt kann zur Entstehung von neuen Kombination von antibiotikaresistenten “superbugs” führen

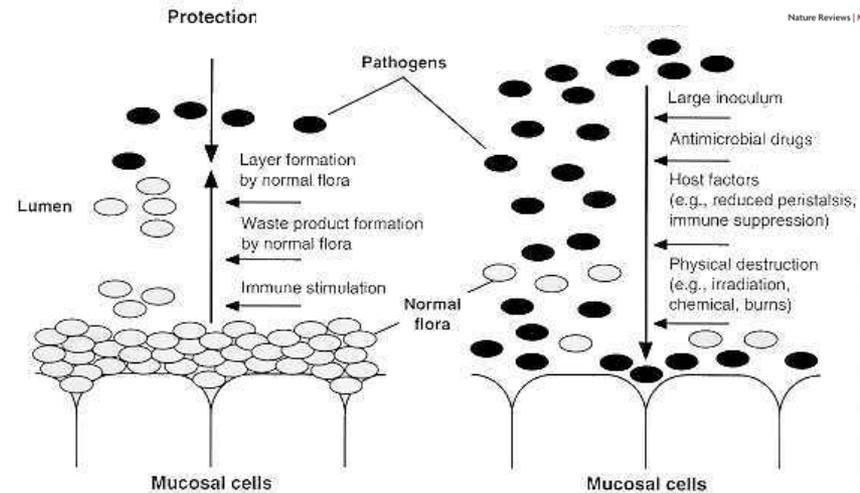
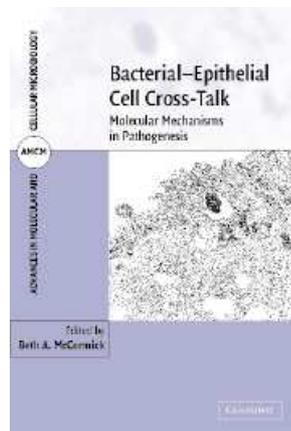
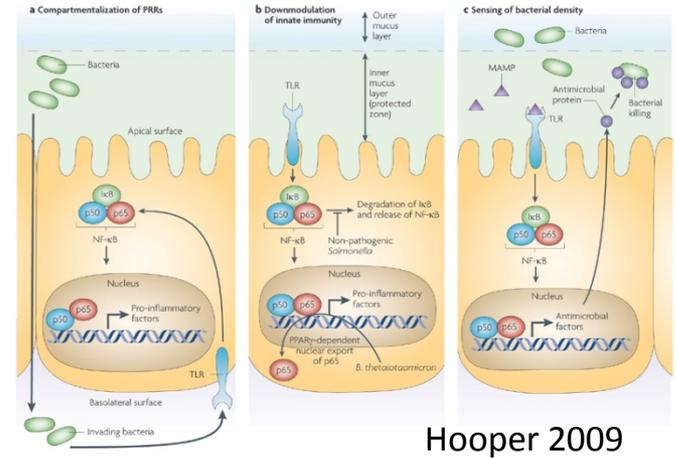
Einfluss des Mikrobioms auf die Entwicklung des Immunsystems



Renz et al.
Nature Reviews Immunology 2011

Lokale Funktionen des Intestinalen Mikrobioms

- Integrierte Physiologie
- Mukosale (Schleimhaut-) Immunität:
 - Subversion oder Kooperation?
- Kommunikation
- Kompetitive Verdrängung



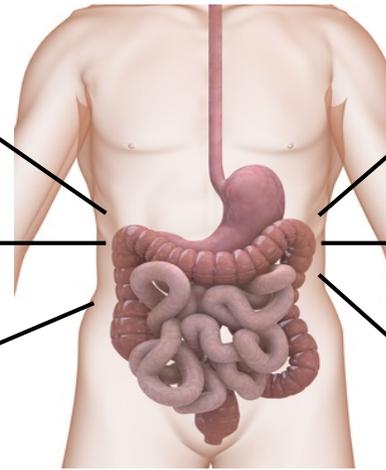
Medical Microbiology, UT 1996

Lokale Funktionen des Intestinalen Mikrobioms

Metabolismus/nicht-verdaulicher
Nahrungsmittelbestandteile

Bereitstellung von Energie
z.B. SCFA

Synthese essentieller Vitamine
(z.B. K und B)



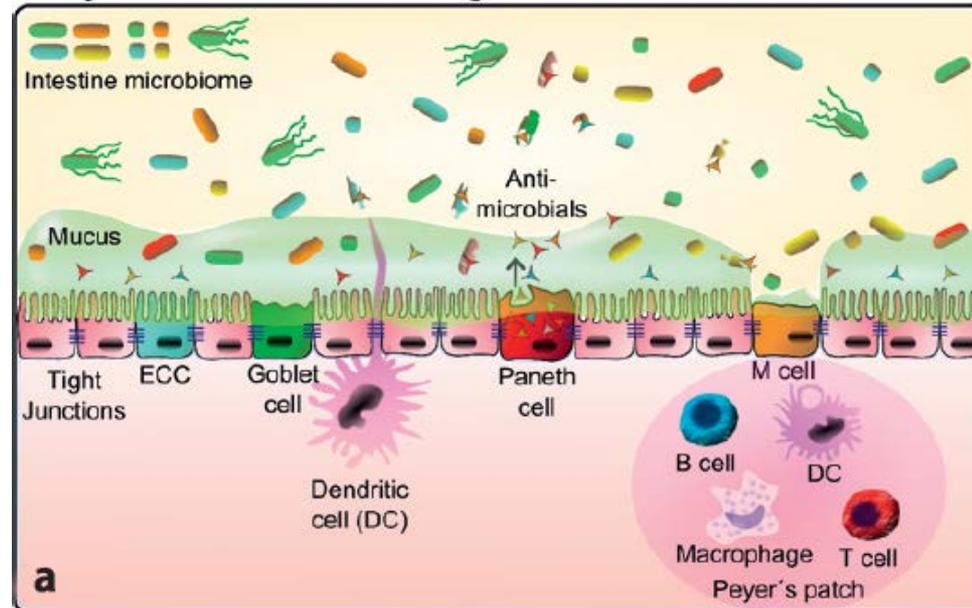
Entwicklung des
Immunsystems

Entwicklung der
Schleimschicht

Protektion gegen
Invasion von
Pathogenen

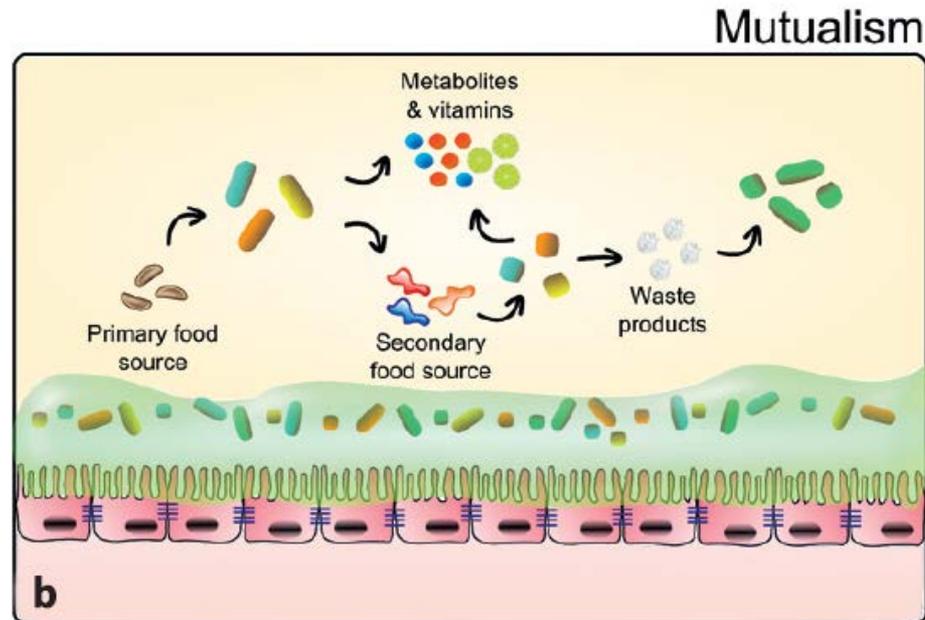
Intestinales Epithel

Major entities of the gut



- **Goblet Zellen** produzieren und sezernieren Muzine => 2 Mukusschichten, wovon nur obere Schicht vom Mikrobiom bewohnt
- **Paneth Zellen** enthalten Granula mit **antimikrobiellen Substanzen** welche in untere Mukusschicht freigesetzt werden
- **M Zellen** vermitteln Transport zu unten liegenden Peyer'schen Plaques mit aggregierten Lymphknoten . Zur Erleichterung der Aufnahme der Bakterien sind M-Zellen nicht mit Mucus bedeckt
- **Enterozyten = Intestinale Epithelzellen (IECs)** dicht gepackt via Tight Junctions: strikte Regulation der Tight Junctions macht aus Epithel eine selektiv permeable Membran
- **ECCs** (Enteroendokrine Zellen) **sezernieren** eine Vielzahl von **Hormonen (z.B. Serotonin)** als Antwort auf verschiedene Stimuli einschliesslich bakterielle Toxine

Intestinales Epithel



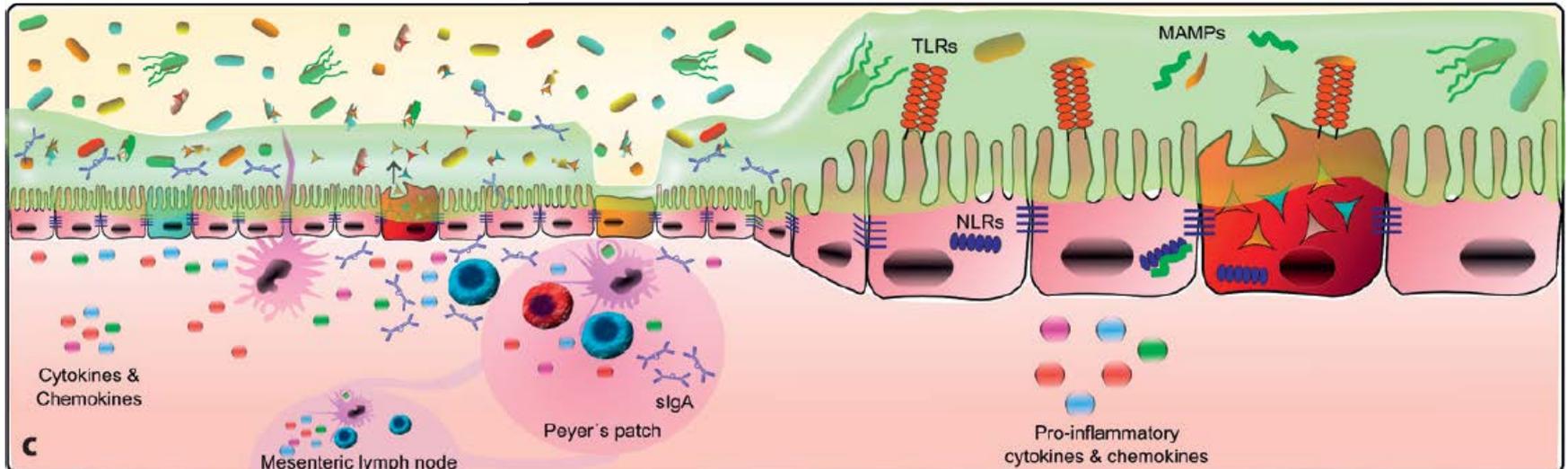
- **Verschiedene bidirektionale Beziehungen zwischen Wirt und intestinalem Mikrobiom und zwischen Bakterien innerhalb des Mikrobioms**
- Intestinale Bakterien versorgen Wirt mit
 - Short-chain fatty acids (SCFA = kurzkettige Fettsäuren)
 - Vitaminen und andere essentielle Stoffe
 - Andere Nährstoffe
- Starkes Gegenseitigkeitsverhältnis zwischen Bakterien innerhalb des Mikrobioms
 - Einige Bakterien verarbeiten primäre Nahrungsbestandteile
 - Einige Bakterien hängen von durch Bakterien produzierte Abbauprodukte (sekundäre Nahrungsbestandteile) ab
 - Andere Bakterien entsorgen Abfallprodukte



Einfluss auf die Entwicklung des Immunsystems

- Umweltfaktoren und Kolonisation des Darms spielen eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung des frühkindlichen Immunsystems
- Kolonisation des Mukuslayers der Schleimhaut durch symbiotische oder kommensale Mikroorganismen ist essentiell
- Symbiotische Bakterien können vor Entzündungsreaktionen schützen

Crosstalk mit dem Immunsystem



- **Mikrobiomkomponenten exprimieren** microorganism-associated molecular patterns (**MAMPs**) z.B. LPS, Peptidoglycan, etc) **welche durch** "pattern recognition receptors (**PRRs**)" z.B. Toll-like receptors (auf intestinalen Epithelzellen IECs exprimiert) **erkannt werden => orchestrierte Immunantwort**
- MAMP's, div. Abbauprodukte und Nährstoffe sind Signale, die die intestinalen Zellen zur ständigen Produktion von Mukus, antimikrobiellen Substanzen und Zytokinen anregen
- **M Zellen** sind die wichtigsten Zellen zur Detektion von Antigenen und Bakterien im Darminhalt und deren Transport zu den unterliegenden Peyer'schen Plaques
- Dendritische Zellen (DCs) prozessieren und präsentieren Antigene zu T- und B- Zellen der Peyer'schen Plaques oder migrieren zu mesenterialen Lymphknoten um das zu tun
- B-Zellen die reifen, werden zu IgA-sezernierenden Plasmazellen
- Intraepitheliale DCs sind ebenfalls in die direkte Aufnahme von Antigenen und Bakterien von der mukosalen Oberfläche involviert

Wie agieren Bakterien?

- Bakterien verfügen über ausgeklügelte sensorische Input-Systeme um Veränderungen in der lokalen Umgebung zu detektieren
 - Erlaubt in kompetitive Ökosystemen und bei Nährstoffknappheit zu überleben

Mekalanos JJ: J Bacteriol 1992; 174: 1–7

Wie agieren Bakterien?

Überzeugende Evidenz dass Bakterien das Wohlbefinden/den Stress des Wirtes detektieren und sich entsprechend verhalten können (z.B. Anpassung der Virulenz)

Wie agieren Bakterien?

- Ausgeklügelte Zell-zu-Zell-Kommunikation unter Verwendung von diffusiblen Molekülen (i.e. N-acyl-homoserine lactones)
- Erlaubt Bakterien
 - Erfassen der Umgebung
 - Erfassen/Zählen der Populationsdichte
 - Aktivierung von Virulenzgenen
 - Mobilität in sozialen Gruppen

Wie agieren Bakterien?

- Bakterien sind fähig, sich zu organisieren und in funktionellen Gemeinschaften zu agieren, um ihre Interessen in guten und in schlechten Zeiten zu wahren
- Mikroben sind fähig, Veränderungen in ihrer lokalen Mikroumgebung wahrzunehmen und Epithelzellen von Säugetieren zur Ernährung, Selbstschutz oder zum Angriff auszubeuten

Wie agieren Bakterien?

- Chirurgischer Stress (Bsp. Leberresektion) erhöht die Virulenz von intestinalen *P. aeruginosa* (Hochregulation von PA-I Lectin/Adhesin)

Alverdy J, et al. *Ann Surg* 2000; 232: 480–489

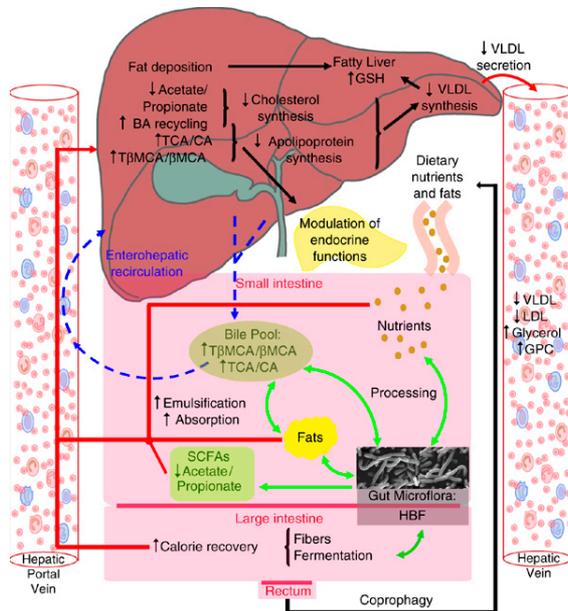
- Tritt in Assoziation mit ausgeprägten pH-Änderungen, Änderungen im Redox-Status und erhöhten NoradrenalinKonzentrationen im Zökum auf

⇒ Hinweis, dass chirurgischer Stress die intestinale Mikroumgebung signifikant verändert

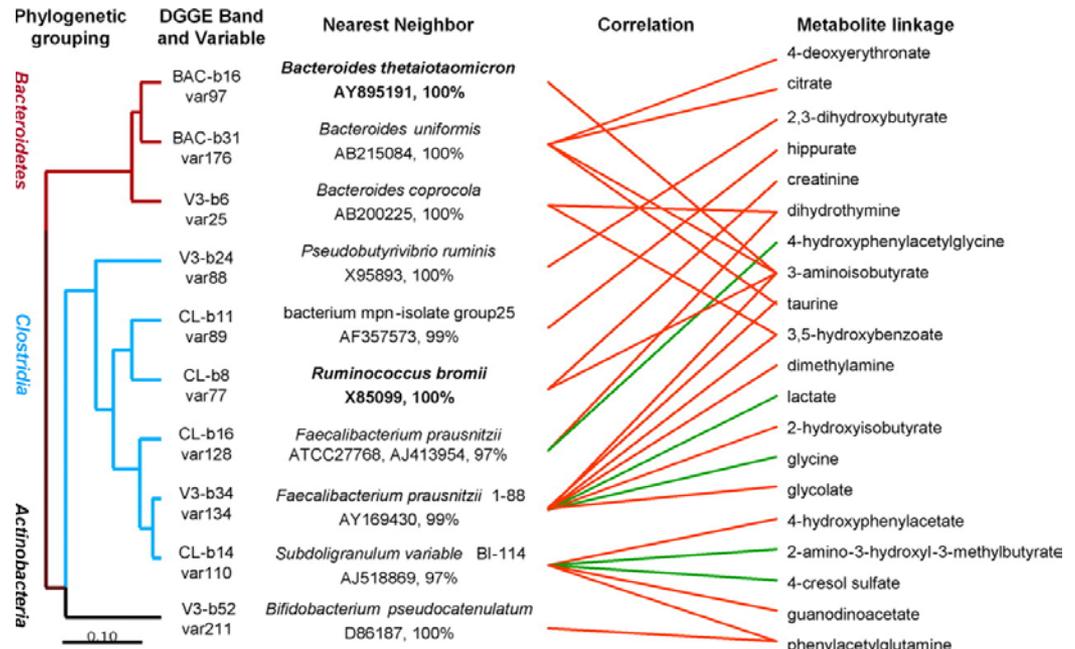
Komatsu S, et al. *Gastroenterology* 1997; 112: 1971–1978

Systemische Funktion

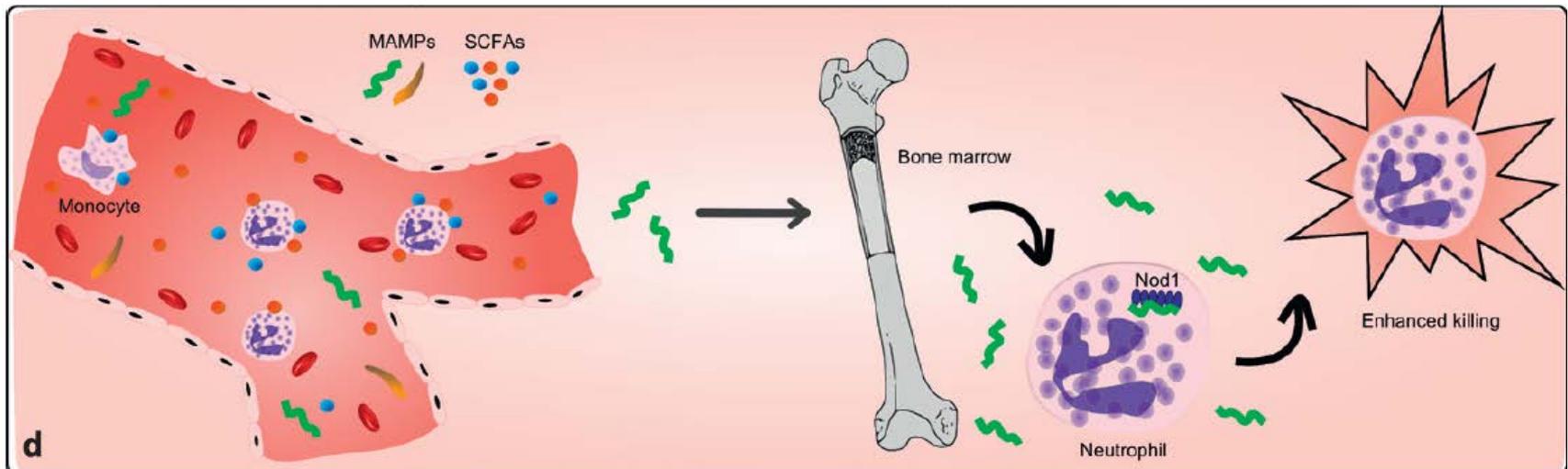
- Systemische Immunität
- Kontrolle von Inputs und Aufbereiten von Outputs
- Funktion als sekretorisches Organ



Martin et al 2008



Systemische Effekte des Mikrobioms auf die Wirtsabwehr



- Wirkung des intestinalen Mikrobioms stoppt nicht im Darm
 - Metaboliten, z.B. short-chain fatty acids (SCFA), z.T. durch IECs aufgenommen, gelangen z.T. in systemische Zirkulation
 - SCFAs und Butyrat haben anti-inflammatorische Eigenschaften auf Leukozyten
 - Komponenten des intestinalen Mikrobioms translozieren in systemische Zirkulation => aktivieren Leukozyten => gesteigerte Fähigkeit zum bakteriellen Killing

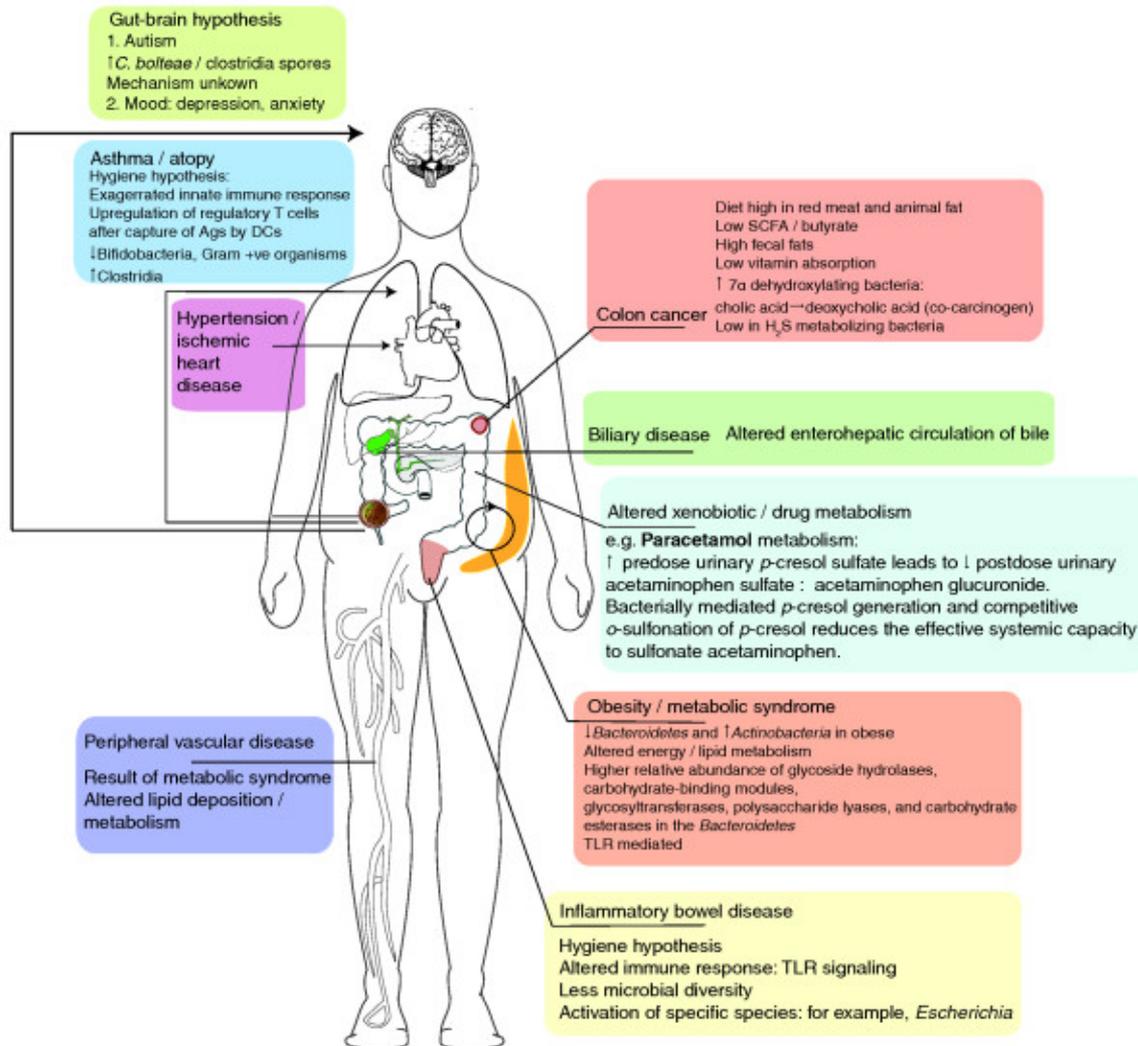
Einige Mechanismen und deren Konsequenzen

- Erkennung der MAMPs durch PRRs resultiert in Aktivierung von Signal-Kaskaden => Aktivierung des nuclear factor-kappa B (NF- κ B) Pfades und Initiation der antibakteriellen Immunantwort

Einige Mechanismen und deren Konsequenzen

- Nicht nur Zusammensetzung des Mikrobioms sondern auch Expression von PRRs variiert stark in verschiedenen Teilen des unteren Magen-Darm-Traktes =>
 - Austausch/Interaktion zwischen intestinalem Mikrobiom und dem Immunsystem ist im Dickdarm anders als im Dünndarm

Assoziation mit systemischen Erkrankungen



Beispiel: Adipositas

- Das Mikrobiom des MD-Traktes leistet ausgeprägten Beitrag zur Adipositas, unabhängig von Genetik, Diät, Lifestyle, und anderen Faktoren
 - Personen mit tieferer Populations-Diversität neigen eher zu Übergewicht oder Adipositas
 - Einerseits haben schlanke und adipöse Menschen eine unterschiedliche Darmflora;
 - Transplantation von Stuhl von schlanken Mäusen führt zur Gewichtsreduktion bei dicken Mäusen und umgekehrt
 - Andererseits wird Flora durch Verhaltensfaktoren beeinflusst
 - Die Flora des adipösen Menschen ist effizienter in der Bereitstellung von Kalorien und unterstützt den Erhalt des Übergewichtes
 - Die Flora konditioniert den Wirt und der Wirt konditioniert die Flora => selbst-stabilisierende Adipositas oder selbst-stabilisierende Schlantheit

Armougom et al PLoS One 2009, Collins and Bercik, Gastroenterology 2009, Peterson DA et al Cell Host and Microbe 2008, Hildebrandt et al Fat and the flora... Gastroenterology 2009, Turnbaugh et al 2006 nature, turnbaugh et al cell host and microbe 2008

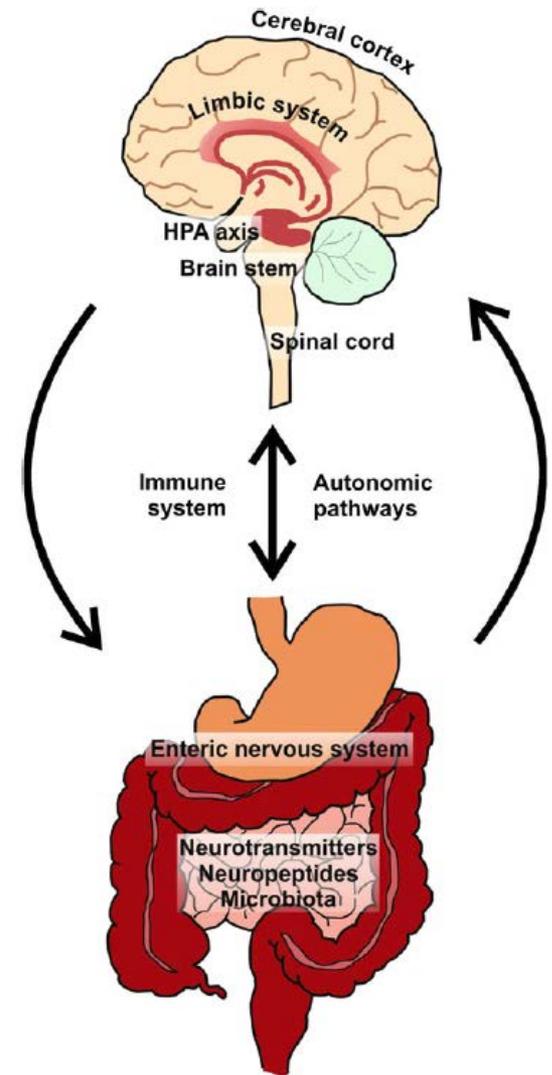
Beispiel: Adipositas

- **Gibt es auch eine Beziehung zur Antibiotikaeinnahme???**

Cho et al. **Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity** Nature 2012 488; 621–626

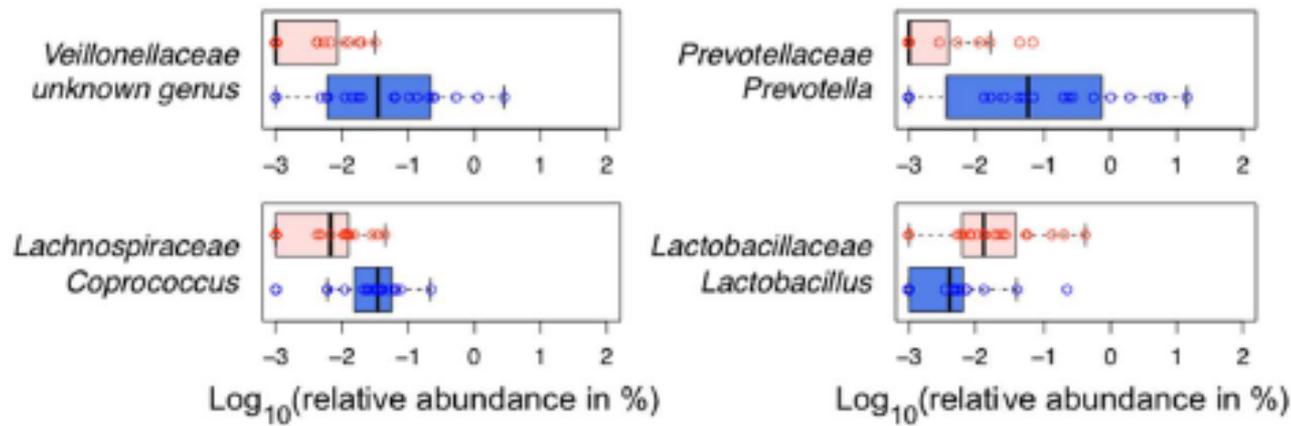
Beispiel: Darm-Hirn-Achse

- Bi-direktionale Kommunikation zwischen Magen-Darm-Trakt und Gehirn
- **Mukosales und systemisches Immunsystem beeinflussen Magen-Darm-Trakt und Gehirn**
- Hirnstamm agiert als Kontrollzentrum für Schmerzverarbeitung und kann Signale in beide Richtungen via Rückenmark und autonomem Nervensystem senden
- Im Magen-Darm-Trakt und in dessen Nervensystem beeinflussen Neurotransmitter und Neuropeptide die Physiologie des Magen-Darm-Trakt und des Zentralnervensystems
- **Die Mikrobiota beeinflussen Entwicklung und Funktion des Magen-Darm-Traktes und des Zentralnervensystems**



Beispiel: Darm-Hirn-Achse

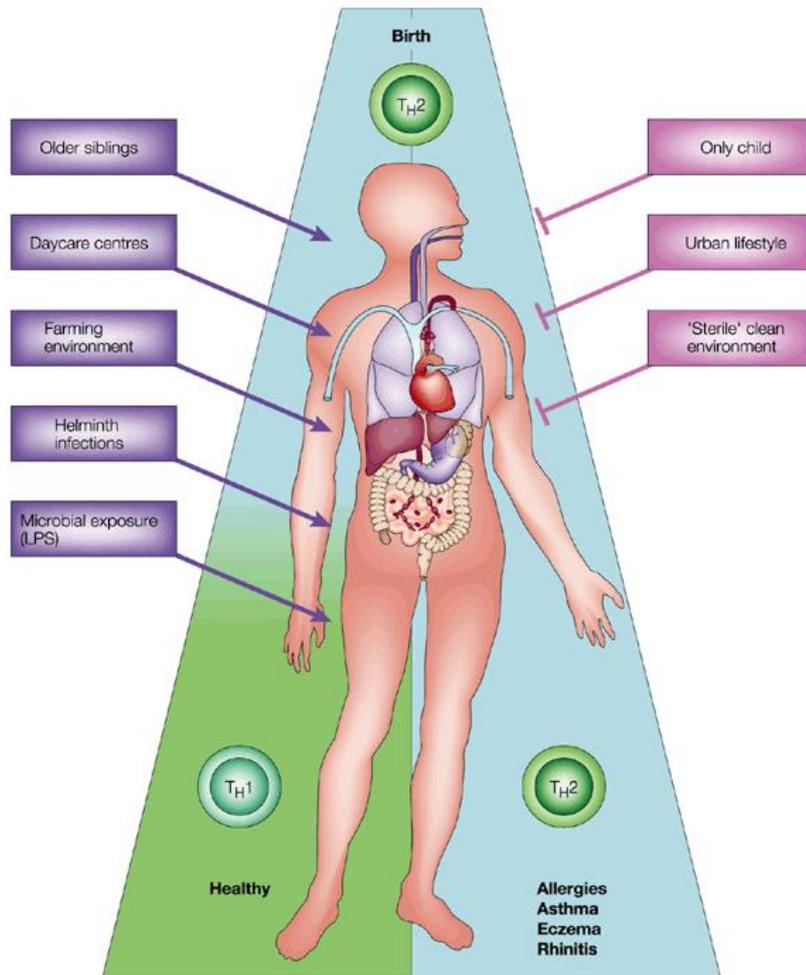
- Veränderungen in der Darm-Hirn-Achse konnten mit inflammatorischen Darmerkrankungen, chronischen Bauchschmerzen, Essstörungen, und Veränderungen in der Stressverarbeitung und im Verhalten assoziiert werden
- Gleichzeitige Diagnosen von stressassoziierten psychiatrischen Syndromen und Krankheiten des Verdauungstraktes sind häufig
- Es besteht eine Verbindung zwischen Autismus und dem Mikrobiom



Probiotika und Darm-Hirn-Achse

- Die Kombination von *Lactobacillus helveticus* und *Bifidobacterium longum* reduziert das Angstverhalten bei der Ratte (Messaoudi et al, Br. J. Nutr. 2011)
- *Lactobacillus rhamnosus* reduziert Angstverhalten bei der Maus (Bravo et al., PNAS 2011)
- Probiotische Bakterien reduzieren Angststörungen bei Patienten mit chronic fatigue syndrome (Rao et al., Gut Pathogens 2009)

Zunahme der Entzündlichen Erkrankungen: Hygiene Hypothese



- Dramatische Zunahme von entzündlichen Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten
- Verstärkte Hygiene im westlichen Lebensstil
- Reduzierte Kontakte mit pathogenen Keimen, symbiotischen Mikroorganismen und Parasiten
- Natürliche Entwicklung des frühkindlichen Immunsystems ist kompromittiert
- Zunahme von Allergien und Autoimmunerkrankungen

Warum sollten wir uns um das Mikrobioms kümmern?

- Ein gesundes, balanciertes Mikrobiom ist wichtig für
 - Wirtsabwehr gegen invadierende pathogene Keime
 - Verhinderung der Kolonisation durch pathogene Mikroorganismen durch Wettbewerb um essentielle Nährstoffe, Platz und Bindungsstellen am Epithel
 - Wachstumsbe-/verhinderung von z.B. pathogenen Bakterien bzw. Wettbewerbsbenachteiligung für intestinale Pathogene durch Bakteriozine (= toxische Bakterienprodukte) sezerniert von Mitgliedern des intestinalen Mikrobioms
 - Andere Aufgaben des intestinalen Mikrobioms
 - Stimulation des intestinalen Immunsystems
 - Verdauung von Nahrung
 - Synthese von essentiellen Nährstoffen für den Wirt
 - Wesentlicher Bestandteil des Primings (Aktivierung) von systemischen Immunzellen

Warum sollten wir uns um das Mikrobioms kümmern?

- Diagnostische oder modulierende Implikationen bei:
 - Adipositas, Diabetes, chron. Müdigkeit, gestörte Schmerzverarbeitung
 - Angststörungen, Depression, Autismus
 - Entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa...) und andere MD-Störungen
 - Antibiotikaresistenz
 - Herzfunktion und Krebs

Warum sollten wir uns um das Mikrobioms kümmern?

- Therapeutische Implikationen:
 - Heterologe Stuhltransplantation bei rezidivierenden Clostridium difficile Infektionen (Clostridien Colitis)

Ann Intern Med. 2016

- Pro-/Prä-Symbiotika
- ??????

Wie sollen wir unser Mikrobiom pflegen?

- Be a friend to your bacteria!
 - Denke daran, dass Du nicht nur dich selbst, sondern auch Dein Mikrobiom mit den Milliarden von Mikroben, von denen Du abhängig bist, ernährst
 - Wähle Ernährung, die für alle gut ist
- **Don't be so clean!**
 - Sauberkeitsbemühungen des westlichen Lebensstils führen zum Niedergang des Mikrobioms => Lass die Hände schmutzig werden und Kinder im Schmutz spielen. Verbringe Zeit mit Tieren (z.B. Bauernhof, Haustiere)

Wie sollen wir unser Mikrobiom pflegen?

• **Mikrobiomfreundliche Ernährung**

– Das Mikrobiom liebt Nährstoffe, die reich sind an Inulin, Arabinogalaktan, Oligosachariden (= Fasern, von denen freundliche Bakterien träumen)

- Zwiebeln
- Knoblauch
- Spargeln
- Karotten
- Topinambur (Süßkartoffel)
- Artischocken
- Lauch
- Rettich
- Tomaten
- Fermentierte Nahrung (Yoghurt, Kefir, Sauerkraut, Kimchee....)
- Samen
- Bohnen
- Vollkornprodukte
- Avocados
- Äpfel
- Linsen
- Grünes Gemüse
- Seeds
- Seleri
- Haferflocken
- Walnüsse
- Broccoli
- Himbeeren

Wie sollen wir unser Mikrobiom pflegen?

- **Vermeide**

- Prozessierten Zucker
- Künstliche Süsstoffe
- Maissirup mit hohem Fruktoseanteil
- Raffiniertes Mehl und Stärke
- Additive und Konservierungsmittel

Wie sollen wir unser Mikrobiom pflegen?

- **Vermeide Fleisch von konventionell gezüchteten Tieren, Geflügel, Eier, Fisch aus Fischfarmen**
 - 70-80% der Antibiotika werden verwendet, um den Fettgehalt von Tieren zu erhöhen => Restbestände gelangen in den Körper
- **Iss “organic” Früchte und Gemüse**
 - Hauptprinzip hinter dem “organic” Farming-System: Sicherstellen eines gesunden Bodens als exzellente Quelle zur bakteriellen Exposition
- **Iss grosse Vielfalt an Früchten und Gemüsen mit fermentierbaren Fasern**
 - Zur Hauptsache lösliche Fasern (=fermentierbar) = Nahrung für die “guten” Bakterien

Wie sollen wir unser Mikrobiom pflegen?

- **Wenn möglich: natürliche Geburt**

- Natürliche Geburt: Erste Inokulation des Babys mit “guten” Bakterien durch Exposition gegenüber vaginalen Körperflüssigkeiten während Geburt => Übertragung des mütterlichen Mikrobioms auf das Neugeborene
- Kaiserschnitt: Erste Inokulation des Babys kommt aus Spitalumgebung

- **Wenn möglich: Ernährung mit Muttermilch**

- Muttermilch = wichtiges Transportsystem für gutartiger Bakterien von Mutter zum Neugeborenen

Wie sollen wir unser Mikrobiom pflegen?

- **Vermeide “Antibakteriell”**
 - Z.B Triclosan, Triclocarban/Trichlorocarbamide und PCMX/Chloroxylonol.
- **Spare Antibiotika**
 - Antibiotika töten undifferenziert grosse Teile des Mikrobioms
 - Einige gutartige Bakterienspezies erholen sich nie mehr

Zusammenfassung

- Eine der grössten Errungenschaften der Medizin in den letzten 150 Jahren ist die Entdeckung des Mikrobioms
 - Spielt eine zentrale Rolle bei in Verdauung, Entwicklung und Funktion des Immunsystems, Stimmung, Vitalität, Hirnfunktion und allgemeiner Gesundheit
- Zahlreiche Faktoren beeinflussen die Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms (z.B. Geburtsweg, Ernährung, Hygiene, Medikamente, Life-Style...)

Zusammenfassung

- Störungen des intestinalen Mikrobioms können bereits heute in einen Zusammenhang mit verschiedenen Krankheiten gebracht werden (z.B. Diabetes, Adipositas, entzündliche Darmerkrankungen und Depressionen, Autismus, Angststörungen via Darm-Hirn-Achse)

Schlussfolgerungen

- In den letzten 150 Jahren haben wir immer geglaubt, Bakterien/Mikroben seien unsere Feinde
- Neue Erkenntnisse zeigen andere Wahrheit:
 - Mikroben sind nicht unsere Feinde sondern Bestandteil von uns (sezernierendes Organ)
 - Beeinflussen unsere Gesundheit zu einem ganz wesentlichen Teil
- Die Pflege unseres Mikrobioms wird zukünftig zu einem Hauptpfeiler von Behandlungsstrategien bei einer Vielzahl von Gesundheitsstörungen und Erkrankungen werden

Schlussfolgerungen

Aber....

...wir haben noch sehr sehr viel zu lernen..

Besten Dank auch im Namen des Mikrobioms